

## ⑫ 公開特許公報(A)

平2-240058

⑪ Int. Cl.<sup>5</sup>C 07 D 207/337  
A 61 K 31/34  
31/38

識別記号

ADA  
ADU

庁内整理番号

6742-4C  
7375-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)9月25日

※

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全24頁)

⑭ 発明の名称 ジアリール置換複素環式化合物

⑮ 特 願 平2-28617

⑯ 出 願 平2(1990)2月9日

優先権主張 ⑰1989年2月10日 ⑱西ドイツ(DE) ⑲P3903993.5

⑳ 発 明 者 ハンス・ハイナー・ヴ  
ユスト

10

㉑ 発 明 者 ベルント・ヤンセン  
ドイツ連邦共和国ルートヴィヒスハーフェン・ロイシュ  
ナー シュトラッセ 18 アー㉒ 出 願 人 ビーエーエスエフ・ア  
クチニングゼルシャフ  
トドイツ連邦共和国ルートヴィヒスハーフェン・カール  
ボツシニーストラッセ 38㉓ 代 理 人 弁理士 矢野 敏雄 外2名  
最終頁に続く

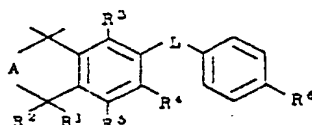
## 明 細 書

## 1 発明の名称

ジアリール置換複素環式化合物

## 2 特許請求の範囲

## 1. 一般式 I:



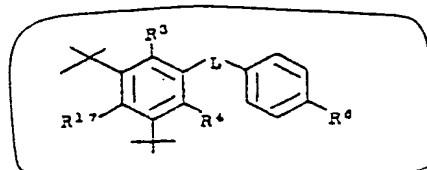
[式中、(A)は非置換またはメチル基、ヒドロ  
キシ基またはオキシ基によつて置換されたニ  
チレン基またはメチレン基であり、(L)は非置  
換またはヒドロキシ基、メルカプト基、 $C_1$   
~ $C_3$ -アルキル基または $C_1$ ~ $C_6$ -アルカ  
ノイル基によつて置換されかつ(N) 0 および  
8 からなる数からのヘテロ原子(1)~3個を有  
し、第2および第3のヘテロ原子は窒素原子  
である、飽和または不飽和の5員または6員  
の複素環構造であり、(H<sup>1</sup>)および(H<sup>2</sup>)はそれ  
ぞれ水素またはメチル基であり、(R<sup>3</sup>)は水素、

ヒドロキシ基または $C_1$ ~ $C_3$ -アルコキシ基  
であり、(R<sup>4</sup>)は水素、 $C_1$ ~ $C_6$ -アルキル基、  
ハロゲンまたはメトキシ基であり、(R<sup>5</sup>)は水  
素またはメトキシ基またはヒープナル基であ  
り、(R<sup>6</sup>)は水素、メチル基、ニトリル基また  
は $C_2$ ~ $C_{10}$ -グタール基または基 $-CHR^7OR^8$ 、  
 $-CHR^7NR^9R^{10}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ ま  
たは $-SR^{11}$ であり、ここでR<sup>7</sup>は水素または

$C_1$ ~ $C_6$ -アルキル基であり、R<sup>8</sup>は水素、  
 $C_1$ ~ $C_6$ -アルキル基または $C_1$ ~ $C_{20}$ -ア  
ルカノイル基であるか、または非置換または  
非置換またはメトキシ基、ニトロ基、メチル  
基または塩基によつて置換されたベンゾイル  
基であり、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ水素、  
 $C_1$ ~ $C_6$ -アルキル基または $C_1$ ~ $C_6$ -アル  
カノイル基であるか、またはそれぞれ非置換  
またはR<sup>8</sup>におけるように置換されたベンゾ  
イル基であるか、またはR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>は、それ  
の組合している窒素原子と一緒に、第2のヘ

テロ原子として酸素を含有していてもよい飽和の5員または6員の複素環式基を形成し、

$R^{11}$ は水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル基、 $-OR^{13}$ または $-NR^{14}R^{15}$ であり、ここで $R^{13}$ は水素、非置換またはヒドロキシ置換の $C_1 \sim C_9$ -アルキル基、非置換または塩基、臭素、メチル基、メトキシ基またはニトロ基によつて置換されたアリール基またはアラルキル基であり、アラルキル基の場合における置換基はアリール部分に存在し、 $R^{14}$ および $R^{15}$ はそれぞれ水素、非置換またはヒドロキシ置換の $C_1 \sim C_9$ -アルキル基または非置換または $R^{13}$ におけるように置換されたアラルキル基またはアリール基であるか、または $R^{14}$ と $R^{15}$ はそれぞれの結合している窒素原子と一緒に、 $R^9$ および $R^{10}$ につき上記に定義したような複素環式基を形成し、 $R^{12}$ は $C_1 \sim C_4$ -アルキル基である]で示される化合物および式1a:



1a

[式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ および $L$ は上記のものを表わし、 $R^{17}$ は水素またはヒドロキシ基である]で示される化合物およびそれらの生理的に忍容性の塩。

### 3 発明の詳細な説明

#### [産業上の利用分野]

本発明は、新規ジアリール置換の5員または6員の複素環式化合物に関し、該化合物は疾病の予防および治療において使用される。

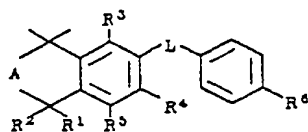
#### [従来の技術]

西ドイツ国特許出願公開第2854354号および西ドイツ国特許出願公開第3202118号明細書から、レチノイド(retinoidale)の安息香誘導体が新形成および皮膚病、たとえば座瘡または乾癬の局所的および全身系の治療の際に薬理作用を有することは公知である。これ

らの化合物の欠点は、ビタミン過多症Aなる概念で包括される副作用に関し治療指数が低いことである。

#### [発明を達成するための手段]

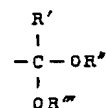
ところで、一般式1:



1

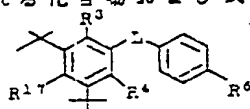
[式中、Aは非置換またはメチル基、ヒドロキシ基またはオキシ基によつて置換されたエチレン基またはメチレン基であり、Lは非置換またはヒドロキシ基、メルカプト基、 $C_1 \sim C_9$ -アルキル基または $C_1 \sim C_4$ -アルカノイル基によつて置換されかつN、OおよびSからなる群からのヘテロ原子1~3個を有し、第2および第3のヘテロ原子は窒素原子である、飽和または不飽和の5員または6員の複素環式基であり、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ水素またはメチル基であり、 $R^3$ は水素、ヒドロキシ基または $C_1 \sim C_9$ -

-アルコキシ基であり、 $R^4$ は水素、 $C_1 \sim C_9$ -アルキル基、ハロゲン、置ましくはフッ素またはメトキシ基であり、 $R^6$ は水素またはメトキシ基またはロープテル基であり、 $R^9$ は水素、メチル基、またはニトリル基、式:

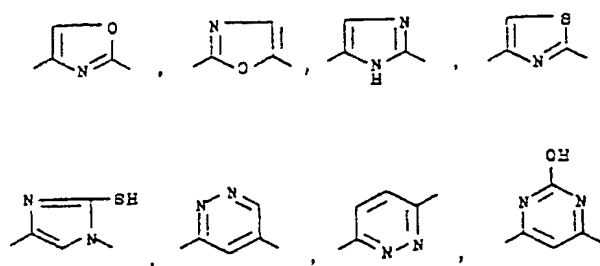


(ここで $R$ 、 $R^9$ および $R''$ はC原子数1~9のアルキル基を表わし、 $R'$ 、 $R^9$ および $R''$ のC原子数の和は2~10であり、 $R'$ は水素であつてもよい)で示される $C_2 \sim C_{10}$ -ケタール基、または基 $-CHR^7-OR^8$ 、 $-CHR^7-NR^9R^{10}$ 、 $-COR^{11}$ 、 $-BR^{12}$ 、 $-OR^{12}$ または $-SR^{12}$ であり、ここで $R^7$ は水素または $C_1 \sim C_4$ -アルキル基であり、 $R^8$ は水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル基または $C_1 \sim C_{20}$ -アルカノイル基であるか、または非置換または置換されたベンゾイル基であり、 $R^9$ および $R^{10}$ はそれぞれ水素、 $C_1 \sim C_4$ -アルキル基ま

たは  $C_1 \sim C_6$ -アルカノイル基であるか、またはそれぞれ非置換または置換されたベンゾイル基であるか、または  $R^9$  と  $R^{10}$  は、その結合している窒素原子と一緒に複素環式基を形成し、 $R^{11}$  は水素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、基  $-OR^{12}$  または  $-NR^{14}R^{15}$  であり、ここで  $R^{12}$  は水素、非置換またはヒドロキシ置換の  $C_1 \sim C_6$ -アルキル基、非置換または置換されたアリール基または非置換またはアリール部分に置換基を有するアラルキル基であり、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  はそれぞれ水素、非置換またはヒドロキシ置換の  $C_1 \sim C_6$ -アルキル基または非置換または置換されたアラルキル基またはアリール基であるか、または  $R^{14}$  と  $R^{15}$  はその結合している窒素原子と一緒に、複素環式基を形成し、 $R^{12}$  は  $C_1 \sim C_6$ -アルキル基である] で示される化合物および式 I a :



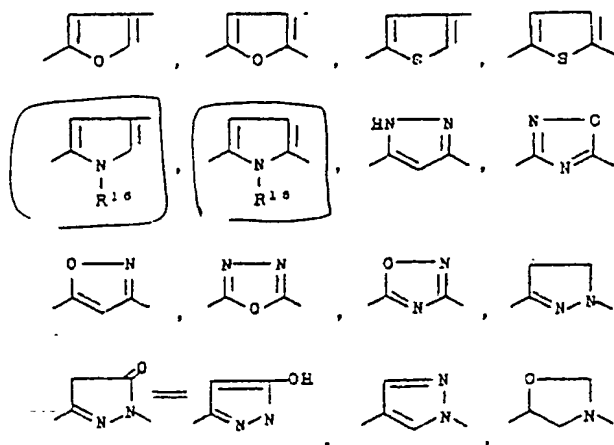
I a



ここで、 $R^{10}$  は水素、 $C_1 \sim 6$ -アルキル基または  $C_1 \sim 6$ -アルカノイル基を表わす。

複素環式基  $-NR^9R^{10}$  および  $-NR^{14}R^{15}$  としては、特にピロリジノ基、ピペリジノ基およびモルホリノ基が挙げられる。ベンゾイル基 ( $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ) の望ましい置換基は、メトキシ基、ニトロ基およびメチル基ならびにハロゲン原子、特に塩素または臭素である。アリール基 ( $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ) としては、場合によりメチル基、メトキシ基またはニトロ基によつて置換されているフェニル基が望ましい。アラルキル基 ( $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ) としては、アリール部分に特にメ

[式中、 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$  および  $L$  は上記のものを表わし、 $R^{17}$  は水素またはヒドロキシ基である] で示される化合物およびそれらの生理的に忍容性の塩は、なかなく副作用の点で改良された作用プロファイルを有することが見出された。  
L の複素環式基としては、とくに次の構造が挙げられる:

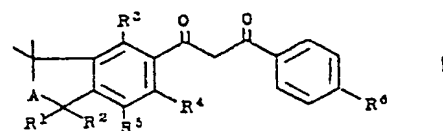


チル基またはメトキシ基またはハロゲン原子、とくに塩素または臭素の置換基を有していてもよいベンジル基が望ましい。

本発明による式 I の化合物は、原則的に公知の複素環合成方法に従つて製造できる。例えば、コンプレヘンシブ・ヘテロサイクリック・ケミストリイ (Comprehensive Heterocyclic Chemistry) (発行者 A.R. Katritzky および C.W. Rees)、第 1 ~ 8 巻 (Pergamon Press 1984 年発行) に存在する。

とくに、次の方法が利用された:

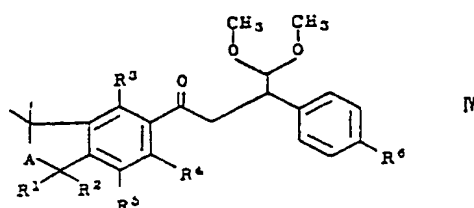
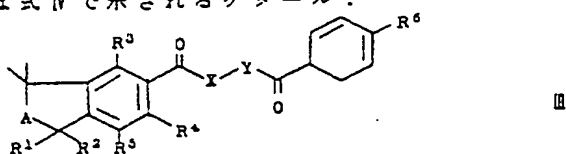
a) 式 II :



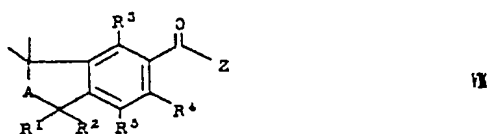
[式中、A および  $R^1 \sim R^6$  は上記のものを表わす] で示される 1, 3-ジケト化合物とヒドラジン、ヒドロキシルアミンまたは尿素との反応で、反応するピラゾール、イソキサゾールま

たは2-ヒドロキシピリミジンを得る方法；この反応は明らかで、たとえば $R^6$ によつて置換されたフニール環がはじめからヒドラジン、ヒドロキシルアミンまたは尿素のN原子と結合されていることによつて変更することができる。この場合、式Ⅱにおいてその個所にたとえば低級アルコキシ基が存在する。

b) 式Ⅲで示される1, 4-ジケト化合物または式Ⅳで示されるケタール：

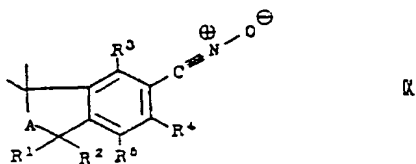


〔式中、Aおよび $R^1 \sim R^6$ は上記のものを表わし、式Ⅲ中のXおよびYはそれぞれ $-\text{CH}_2-$ また



〔式中、Aおよび $R^1 \sim R^6$ は上記のものを表わし、Zは塩基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ -アルコキシ基またはヒドロキシ基を表わす〕とを塩化、通常脱水反応条件下で反応させる方法；

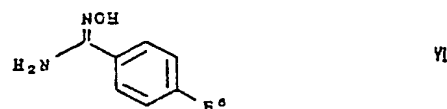
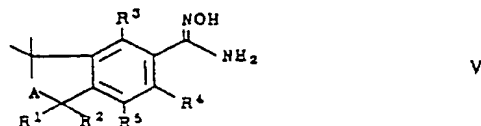
d) 式Ⅶ：



〔式中、Aおよび $R^1 \sim R^5$ は上記のものを表わす〕で示されるニトリルオキシドの、式Ⅷ：

は $-\text{NH}-$ を表わす〕と、場合により硫化物ないしは硫化水素、アンモニアないしはアンモニウム塩、第一アミン、ヒドラジンと一緒に脱水剤との反応で、相応するフラン、チオフエン、ピロール、ピリダジン、オキサゾールまたは1, 3, 4-オキサジアゾールを得る方法；

c) 式ⅤないしはⅥで示されるカルボン酸誘導体：



〔式中、Aおよび $R^1 \sim R^6$ は上記のものを表わす〕と、式ⅤないしはⅥで示される他のカルボン酸誘導体：



〔式中、 $R^6$ は上記のものを表わす〕で示されるモノアリールアセチレンへの1, 3-双置付加塩化により式Ⅰで示されるインオキサゾールを得る方法；

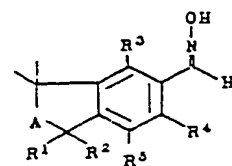
e) a) ~ d) に記載した方法または他の方法により製造した化合物を、基 $R^6$ の目体公知の交換によつて式Ⅰで示される本発明による他の化合物に変える方法。

e) ~ c) による方法は、原則的に公知の縮合反応であり、部分的には触媒の添加なしでも進行するが、とくに有利には同時に脱水剤としても使用される塩基または酸を用いて促進される。かかる脱水剤としてはとくに次のものが使用される：塩酸、硫酸またはポリリン酸のような強酸、水酢酸のような有機酸、オキシ三塩化リン、五塩化リン、十酸化四リン、塩化チオニル、三

フッ化ホウ素ジエチルエーテレートのようなリ  
ュイス酸、または水酸化ナトリウム、水酸化カ  
リウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、  
ナトリウムニタノレートまたはカリウムニ  
タノレートのような塩基。

反応は有利には適当な溶媒中、0～200℃  
の温度で、とくに使用した溶媒の沸点温度で実  
施される。溶媒としては、なかんずくメタノー  
ル、エタノール、イソプロパノールまたはロー  
ブタノールのようなアルコール、ベンゼン、  
トルエンまたはキシロールのような芳香族炭  
化水素、ジメチルホルムアミドまたはジメチル  
スルホキシドのような非プロトン性溶媒または  
塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロ  
ルエタンまたは1, 2, 3-トリクロルエタン  
のような塩素化炭化水素が挙げられる。

d) による方法において使用されるニトリル  
オキシドは、有利には式Ⅺ：



Ⅺ

で示される相応するオキシムからその塩基酸化  
によつて製造される。酸化剤としては、塩素、  
塩化ニトロシル、N-クロル-またはN-プロ  
ムスクシンイミド、テトラ酢酸鉛、または次亜  
ハロゲン酸塩水溶液、とくに次亜塩素酸ナトリ  
ウム溶液が使用される。場合によつては、苛性  
ソーダ溶液またはトリエチルアミンのような塩  
基が添加される。反応は有利には適当な溶媒、  
たとえば塩化メチレンまたはジメチルホルムア  
ミド中で、-20～+70℃の温度、とくに  
20～35℃で実施される。

e) による方法にはたとえば次の方法が実す  
る：

R<sup>0</sup> がカルボアルコキシ基ないしはニトリル  
基を表わす一般式Ⅰで示される安息香酸エステ

ルまたはベンゼニトリルは、けん化によつて遊  
離カルボン酸およびその生理的に認容性の塩に  
変えることができる。けん化は、とくにメタノ  
ール、エタノール、プロパノール、イソプロパ  
ノールまたはローブタノールのような脂肪族低  
級アルコールと水との混合物中で、過剰に使用  
される水酸化アルカリ、とくに水酸化ナトリウ  
ムまたは水酸化カリウムの存在で実施される。

本発明によるアミドは、自体公知の方法で、  
相応する安息香酸をまずカルボニル活性誘導体  
たとえばハロゲン化物、酸アジド、酸イミダ  
ゼリドまたは酸無水物に変え、これをアミン  
HNR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>で処理することによつて製造すること  
ができる。

式Ⅰで示されるカルボン酸、カルボン酸ニス  
テル、カルボン酸アミドまたはニトリルは自体  
公知の方法で相応するアルコールないしはアミ  
ンに還元することができる。還元は有利には適  
当な溶媒の存在で金属水素化物またはアルカリ  
金属水素化物を用いて実施される。金属水素化

物としては、とくに水素化アルミニウムリチウ  
ムまたは水素化ホウ素リチウムまたは水素化ア  
ルミニウムジイソブチルのような錯金属水素化  
物を使用される。望ましい溶媒は、ジエチルエ  
ーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンまた  
は1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル  
である。

式Ⅰで示されるアルコールまたはアミンは、  
自体公知の方法で、アルカノイル-またはアロ  
イルクロリドまたは-アンヒドリドを用いて相  
応するニステルないしはアミドにアシル化する  
か、またはハロゲン化アルキル、とくに臭化ア  
ルキルまたはヨウ化アルキルを用いて相応する  
エーテルまたは高級アルキル化アミンにアルキ  
ル化するか、または酸化マンガン(Ⅳ)のような  
適当な酸化剤を用いて相応するアルデヒドに酸  
化することができる。

式Ⅰで示されるアルデヒドは、式Ⅰの相応す  
るニトリルを溶媒、とくにトルエン、ヘキサ  
ンまたはテトラヒドロフラン中、-40℃と室

温との間の温度範囲内で水素化アルミニウムジイソブチルで還元することによつても得ることができる。

本発明による化合物およびその生理的に忍容性の塩は、その薬理作用に基づき、皮膚、粘膜および内部器官の癌前癌病および癌腫の局所的および全身系治療および予防の際、ならびに癌腫、乾癬および病理的に変化する角化を伴つて進行する他の皮膚科疾病、殊に魚鱗癬、ダリエー病、苔癬、日光症の局所的および全身系治療の際、また皮膚、日光に対し、さらには乾癬眼および他の角化症に対して、ならびにリウマチ性皮膚病、殊に関節、筋肉、臓器および運動系統の他の部分を襲う炎症性または進行性疾患の治療のために使用することができる。望ましい適用領域は、皮膚科疾病および太陽光の作用によるかまたは遺伝性、たとえばコルチコステロイドにより誘発される、皮膚損傷を生じる萎縮の治療のほかに、癌前癌病および癌腫の予防である。

ることができる。

さらに、本発明による化合物により特定の癌性の変形細胞の増殖が阻止される。この方法は、*「ジャーナル・オブ・ザ・ナショナル・キャンサー・インスティテュート (J. Natl. Cancer Inst.)」*、第66巻、第1035頁～第1041頁(1978年)、*「エクスペリメンタル・セル・リサーチ (Experimental Cell Research)」*、第117巻、第15頁～第22頁(1978年)および*「プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・USA (Proc. Natl. Acad. Sci. USA)」*第77巻、第2937頁～第2940頁(1980年)から知ることができる。

本発明による化合物の抗関節炎作用は、通常動物実験でアジュバント・関節炎または連鎖球菌細胞壁誘発・関節炎モデルにおいて測定することができる。たとえば癌腫の治療に対する皮膚科的活性は、なかんずくコメド分解作用の低下およびレーノー (Rhinoid) マウスモデルにお

化化粧品として、本発明による化合物は、皮膚の光線による損傷(脆弱化、年齢によるものではなく、過度の紫外線または太陽光線の作用によつて生じるしわおよび小じわ)の治療のために、さらにはイボに対しても使用することができる。

薬理作用は、たとえば下記のモデル試験において示することができる。本発明による化合物は、ハムスターの気管組織につき試験管内でビタミンA欠乏によつて起る角化を阻止する。角化は癌腫の初期相に属し、これらは同様の技術で生体内で化合物によるか、エネルギー光線による誘発またはウイルスによる細胞形質転換法式1で示される本発明による化合物によつて阻止される。この方法は「*キャンサー・リサーチ (Cancer Res.)*」、第36巻、第964頁～第972頁(1972年)または「*ネイチャー (Nature)*」第250巻、第64頁～第66頁(1974年)および「*Nature*」第253巻、第47頁～第50頁(1975年)から知

ける起る割合を減少する能力によつて立証することができる。

この方法はクリグマン (L.H. Kligman) 等により、「*ジャーナル・オブ・インヴェステイティブ・デルマトロジイ (Journal of Investigative Dermatology)*」、第73巻、第354頁～第358頁(1978年)に記載されている。皮膚科的作用のもう一つの尺度としては、ハムスターの脚部における脂腺の減退およびそれに伴つて出現する皮脂産出量の減少を使用することができる。この方法は、ゴメツ (E.C. Gomez) 等により「*ジャーナル・オブ・アメリカン・デルマトロジイ (J. Am. Dermatol.)*」、第6巻、第746頁～第750頁(1982年)に記載されている。

さらに、本発明による化合物によつて得られる、紫外線により発現される皮膚損傷の回復は、動物モデルで測定することができる。この方法は、クリグマン (L.H. Kligman) 等により「*コネクティブ・ティッシュ・リサーチ (Con-*

nect. Tissue Res. ) 、第12巻、第139頁～第150頁(1984年)および「ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・アカデミー・オブ・デマトロジイ( J. Am. Acad. Dermatol. )」、第15巻、第779頁～第785頁(1986年)に記載されている。

従つて、式1で示される化合物を常用の担持剤または希釈剤および通常使用される製薬技術ないしは化粧用補助剤( 所望の適用種類に応じて ) を、適用に適した用量で含有する、局所的および全身系適用のための治療剤ならびに化粧品も本発明の範囲内である。

これら治療剤および化粧品は、経口的、非経口的または局所的に投与することができる。この種の製剤は、たとえば錠剤、被膜錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、粉末、溶液または懸濁液、注入液または注射液、ならびにペースト、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、パウダー、溶液または乳濁液およびスプレーである。

治療剤および化粧品は、本発明により使用する。

錠剤は幾つかの層からなつていてもよい。

同様に、糖衣錠は錠剤と同様に製造された剤核を糖衣被膜に通常使用される薬剤、たとえばポリビニルピロリドンまたはゼラチン、アラビアゴム、タルク、二酸化チタンまたは糖で被覆することによつて製造することができる。この場合、糖衣被膜は幾つかの層からなつていてもよく、この場合錠剤の場合に上述した補助剤を使用することができる。

本発明による作用物質を有する溶液または懸濁液は、付加的にサツカリン、シクラメートまたは糖のような味覚矯正剤ならびにたとえばバニリンまたはオレンジエキスのような香気物質を含有することができる。作用物質含有カプセルはたとえば、作用物質を乳糖またはソルビットのような不活性担持剤と混合し、ゼラチンカプセルに入れることによつて製造することができる。

局所適用のための化粧および医薬製剤の有利な常用の成分はたとえば次のものである：酸イ

オン化合物を、局所的適用の場合には0.0001～1%の濃度、望ましくは0.001～0.1%の濃度で、全身系適用の場合にはとくに0.1～50%の1回量で含有し、疾病の種類および重症度により1日に1～数回投与することができる。

本発明の医薬および化粧品は、常用の固体または液体の担持剤、または希釈剤および所望の適用形式による通常使用される製薬技術的補助剤を適当な配量で使用し公知方法で製造される。

錠剤は、たとえば作用物質を公知補助剤、たとえばデキストロース、糖、ソルビット、マンニット、ポリビニルピロリドンのような不活性希釈剤、とうもろこし澱粉またはアルギン酸のような崩解剤、澱粉またはゼラチンのような結合剤、ステアリン酸マグネシウムまたはタルクのような滑剤および/またはカルボキシポリメチレン、カルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースのような貯留効果を得るための薬剤と混合することによつて得ることができる。

オン、陽イオンならびに非イオン乳化剤、および同時に増粘剤またはゲル生成剤であつてもよい乳濁安定剤、たとえばポリビニルピロリドン、セルロース誘導体およびエチレンオキシド・プロピレンオキシドブロック重合体、鉱物、植物または動物界の固体または液体の油成分ないしは脂質、グリセロールトリエステルおよびインプロピルミリステートの合成エステル油、グリセリン、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールのような親水性成分。

さらに、化粧品の内容物としてはたとえば遮光剤、褐色着色剤、防腐剤、酸化防止剤、顔料、染料、ニール性油および香油、ビタミン、植物エキス、コラーゲン等が挙げられる。これらの物質はたとえばCTAFの「Cosmetic Ingredient Dictionary」(第3版、ワシントン1982年)から知ることができる。

本発明による化合物の若干は酸の水素原子を有し、従つて塩基を用い常法で生理的に忍容性

の、易水溶性の塩に変えることができる。適当な塩はたとえばアンモニウム塩、アルカリ金属塩、特にナトリウム、カリウムおよびリチウムの塩、およびアルカリ土類金属塩、特にカルシウムまたはマグネシウムの塩、ならびに $C_{1-6}$ -アルキルアミンのような適当な有機塩基、たとえばメチルアミン、エチルアミンまたはシクロヘキシルアミン、または置換 $C_{1-6}$ -アルキルアミン、特にジエタノールアミン、トリエタノールアミンまたはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンのようなヒドロキシ置換アルキルアミン、ならびにピペラジンまたはモルホリンとの塩である。

場合によつては、得られた、式Iで示される本発明によるアミンは公知方法により生理的に忍容性の酸の酸付加塩に変えられる。常用の生理的に忍容性の有機酸または無機酸としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、リン酸または硫酸、および有機酸としてはたとえばマレイン酸、フマル酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、

水酸化ナトリウム16gとメタノール690mlからなる混合物中で室温で16時間撹拌した。沈殿した結晶を吸引濾過し、乾燥した後、3-(4-カルボメトキシフェニル)-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-2-プロペン-1-オン(融点89~91°C)132gが残留した。

3-(4-カルボメトキシフェニル)-4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-ブタノン:

3-(4-カルボメトキシフェニル)-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-2-プロペン-1-オン47.3g(126ミリモル)ニトロメタン360mlおよび40%のメタノール性水酸化ベンジルトリメチルアンモニウム溶液(Triton B)4gを、室温で5時間撹拌した。その後、エーテル850mlを加え、順次に

ナリチル酸、アジピン酸または安息香酸が挙げられる。他のものは、' フォルトシユリッテ・ザル・アルツナイミントエルフオルシユンク (Fortschritte der Arzneimittelforschung)、第10巻、第224頁~第225頁(Birkhäuser Verlag, バーゼルおよびストットガルト、1966年)から知ることができる。

[実施例]

#### 例 1

4-(4-カルボメトキシフェニル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)フラン  
3-(4-カルボメトキシフェニル)-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-2-プロペン-1-オン:

6-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン  
138g(0.6モル)および4-ホルミル安息香酸メチルエステル98.5g(0.6モル)を、

2N-塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回、水で2回および飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。油状残留物51.7gが残留した; その45gを塩化メチレン122mlおよびテトラヒドロフラン122mlに溶かし、-35°Cでメタノール中の1M-ナトリウムメタノラート溶液245mlに滴加した。

この溶液を、-35°Cで別個に製造した、濃硫酸245mlとメタノール920mlからなる混合物(硫酸を-35°Cでメタノール中へ滴下)に滴加した。-35°Cで0.5時間後撹拌し、次いで室温にし、もう一度1時間後撹拌した。後処理のため、塩化メチレン1.5gを添加し、外部冷却および撹拌下に水を添加し、相を分離した。有機相を2N-苛性ソーダ溶液で洗浄し、次いで飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。こうして、3-(4-カルボメトキシフェニル)-4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラ



ヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-ブタノン 4.0 g が油状粗生成物として得られ、これを精製することなくさらに反応させた。構造は H-NMR 分光法によつて確認した。

4-(4-カルボメトキシフェニル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)フラン:

3-(4-カルボメトキシフェニル)-4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-ブタノン 1.0 g (2.2 ミリモル) を、濃硫酸 5.0 g 中で 25℃ で 12 時間攪拌した。その後、反応混合物を氷水の上へ注ぎ、沈殿した沈殿物を吸引濾過した。乾燥し、ローヘプタンから再結晶した後、表題化合物(融点 109~111℃) 3.8 g が得られた。

#### 例 2

4-(4-カルボメトキシフェニル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8,

8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-ブタノン(製造は例 1 参照) 4.0 g (9 ミリモル) および酢酸アンモニウム 3.4 g (4.4 ミリモル) を、酢酸 100 ml 中で 2 時間還流下に加熱した。冷却した後、水に注ぎ、生じた沈殿物を吸引濾過した。乾燥し、ローヘプタンから再結晶した後、表題化合物(融点 174~175℃) 2.3 g が得られた。

#### 例 4

2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-4-(4-トルイル)フラン

1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-2-プロペン-1-オン:

メタノール 250 ml 中の 6-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 5.0 g (0.22 モル) および 4-トルイルアルデヒド 26.1 g (0.22

8-テトラメチル-2-ナフタレニル)チオフェン:

3-(4-カルボメトキシフェニル)-4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-ブタノン(製造は例 1 参照) 5.5 g (1.2 ミリモル) および十酸化四リン 2.7 g を、キシロール 100 ml 中で 2 時間還流下に加熱した。次いで、溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル; 塩化メチレン/ローヘプタン 1:1)により精製した。こうして、表題化合物(融点 108~110℃) 1.4 g が得られた。

#### 例 3

4-(4-カルボメトキシフェニル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピロール

3-(4-カルボメトキシフェニル)-4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒ

モル)の溶液に、50%の苛性ソーダ溶液 10 g を滴加した。夜どおし攪拌し、その後氷水の上に注ぎ、数時間放置した。沈殿した結晶を吸引濾過し、乾燥した後、1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-2-プロペン-1-オン(融点 153~154℃) 7.0 g が得られた。

4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-1-ブタノン:

例 1 と同様にして、1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-2-プロペン-1-オン 7.0 g (9.0 ミリモル) から、4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-1-ブタノン 6.8 g が油状物として得ら

れ、このものを精製せずにさらに反応させた。  
構造は<sup>1</sup>H-NMR分光法によつて確認した。

2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-  
4-(4-トルイル)-フラン:

例1と同様にして、4-ジメトキシ-1-(  
5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-  
テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(  
4-トルイル)-1-ブタノン4.2g(11  
ミリモル)4.2gから、カラムクロマトグラ  
フイーにより(シリカゲル; 塩化メチレン)精製  
した後、表題化合物(融点155~157℃  
(イソプロパノールから))2.2gが得られた。

#### 例 5

2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-  
テトラメチル-2-ナフタレニル)-  
4-(4-トルイル)チオフェン

例2と同様にして、4-ジメトキシ-1-(  
5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-  
テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-

テトラヒドロフラン中の塩化ビニルマグネシ  
ウムの1.55モルの溶液310ml(0.48モル)  
に、0℃でテトラヒドロフラン480ml中の5,  
6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-  
テトラメチル-2-ナフトアルデヒド86.4g  
(0.4モル)の溶液を滴加した。10分後撹拌  
し、次いで0℃で無水酢酸60g(0.4モル)  
を滴加した。15分後撹拌し、慎重に飽和塩化  
ナトリウム溶液を加えた。エーテルで2回抽出  
し、有機抽出物を水、飽和炭酸ナトリウム溶液  
で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮  
した。1-ローブセチル-1-(5, 6, 7,  
8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメ  
チル-2-ナフタレニル)-2-プロペン-1  
-オール100.7gが油状物として残留した。

その120g(0.42モル)および4-(ヒ  
ドロキシイミノ)メチル安息香酸メチルエステ  
ル75g(0.42モル)の塩化メチレン500ml  
中の溶液に、0℃で次亜塩素酸ナトリウムの  
10%水溶液300gを滴加した。夜どおし後

(4-トルイル)-1-ブタノン(製造は例4  
参照)10g(25ミリモル)から、カラムク  
ロマトグラフィー(シリカゲル; 塩化メチレン)  
による精製およびローブセチンから再結晶後、  
表題化合物(融点135~136℃)3.5gが  
得られた。

#### 例 6

2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-  
テトラメチル-2-ナフタレニル)-  
4-(4-トルイル)-ピロール

例3と同様にして、4-ジメトキシ-1-(  
5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-  
テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(  
4-トルイル)-1-ブタノン(製造は例4  
参照)5.0g(12ミリモル)から、表題化合  
物(融点190~192℃)2.1gが得られた。

#### 例 7

2-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(  
5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-  
テトラメチル-2-ナフタレニル)フラン

撹拌した。その後、塩化メチレンさらに500ml  
を加え、相を分離し、水相をもう一度塩化メチ  
レンで抽出した。合した有機相を水で洗浄し、  
硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残  
留物(179.5g)をテトラヒドロフラン  
1.7lにとつた。この溶液に、30%のメタノ  
ール性ナトリウムメタノラート溶液40mlを加  
え、夜どおし撹拌した。テトラヒドロフランを  
回転蒸発器で十分に除去し、残留する油状物を  
エーテルにとつた。エーテル溶液を水で2回洗  
浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮し  
た。

残留物(118g)を、テトラヒドロフラン  
1000ml、氷酢酸170mlおよび水90mlか  
らなる混合物中で、ラニー・ニッケル40gを  
用い、オートクレーブ中で50バールの水素圧  
で室温で48時間水素添加した。その後、反応  
混合物を、触媒を除去するためセライトを通し  
て濾過し、濾液を蒸発濃縮した。残留物(150g)  
を、塩化メチレン750mlと10%の塩酸

750 mlの混合物中で室温で3時間攪拌した。その後、相を分離し、有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物をローヘプタンで熱時に抽出し、ローヘプタン抽出物を蒸発濃縮した。残留する油状物をメタノールから結晶させ、表題化合物(融点141~142℃)24.2gが得られた。

## 例 8

2-[(4-ヒドロキシメチル)フェニル]-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-フラン

2-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)フラン(例7)3g(7.7ミリモル)、塩化リチウム1.22gおよびホウ水素化ナトリウム1.08gを、テトラヒドロフラン10mlとメタノール20mlからなる混合物中で、室温で夜とおし攪拌した。その後、氷を加え、10%のクエン酸

ナフタリン9.4g(0.5モル)の溶液を滴加した。室温で夜とおし攪拌し、氷/水1g上に注ぎ、それぞれ塩化メチレン300mlで3回抽出した。合した有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。6-(3-クロルプロピオニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン13.8gが油状物として残留した。構造は<sup>1</sup>H-NMR分光法によつて確認した。

1-(4-カルボメトキシフェニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1, 4-ブタンジオン

6-(3-クロルプロピオニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン5.6g(0.02モル)およびトリニチルアミン3.3ml(0.024モル)を、ジメチルホルムアミド30ml中で室温で1時間攪拌した。その後、ジメチルホルムアミド10ml

で例4に調整し、テトラヒドロフランを回転蒸発器で除去した。残留物を塩化メチレンで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発濃縮した。ローヘプタンから再結晶後、表題化合物(融点124~125℃)1.4gが得られた。

## 例 9

2-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)チオフェン

6-(3-クロルプロピオニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン:

塩化メチレン200ml中の3-クロルプロピオン酸クロリド70g(0.55モル)の溶液に、0~5℃で無水塩化アルミニウム73.5g(0.55モル)を少量宛加え、その後同じ温度で塩化メチレン200ml中の1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチル

中の4-ホルミル安息香酸メチルエステル3.6g(0.025モル)および3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチルチアゾリウムクロリド1gの溶液を滴加した。1時間後攪拌し、その後氷/水上へ注ぎ、酢酸エステルで2回抽出し、合した有機抽出物を水で数回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物(6.4g)から、エタノールから再結晶後、1-(4-カルボメトキシフェニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1, 4-ブタンジオン(融点139~141℃)3.7gが得られた。

2-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)チオフェン:

1-(4-カルボメトキシフェニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1,

4-ブタンジオン 12.1g (30ミリモル) および十酸化四リン 13.4g (30ミリモル) を、  
o-キシコール 150ml 中で 80℃ で 10 分 窒  
素下に加熱した。冷却した後、酢酸エステルで  
希釈し、濾過し、濾液を 100ml の水で 4 回 洗  
浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮し  
た。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリ  
カゲル; ローヘプタン+増加割合の酢酸エステ  
ル)により精製した。この粗生成物から、エタ  
ノールから再結晶後、表題化合物(融点 126  
~129℃) 8.5g が得られた。

例 10

2-(4-カルボメトキシフェニル)-5-  
(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8,  
8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピロー  
ール

1-(4-カルボメトキシフェニル)-4-  
(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8,  
8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1,  
4-ブタンジオン(製造は例9参照) 8.0g

ら、メタノールから再結晶後、表題化合物(融  
点 104~105℃) 5.5g が得られた。

例 12

3-(4-カルボメトキシフェニル)-5-  
(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8,  
8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピラゾ  
ール

1-(4-カルボメトキシフェニル)-3-  
(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8,  
8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1,  
3-プロパンジオン:

トルオール 21ml 中の水素化ナトリウム  
3.6g (0.15モル)の懸濁液に、窒素下で  
100℃で、トルオール 80ml とジメトキシエ  
タン 20ml からなる混合物中のテレフタル酸ジ  
メチルエステル 19.4g (0.1モル)および6  
-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-  
1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 23g  
(0.1モル)の溶液を滴加した。還流下に 5 時  
間攪拌した。冷却した後、反応混合物に水

(20ミリモル)および塩化アンモニウム  
5.5g (0.1モル)を無水ジメチルホルムアミ  
ド 150ml 中で 150℃で 6 時間加熱した。冷  
却した後、水に加え、沈殿した結晶を吸引濾過  
し、水で数回洗浄し、窒素気流中で乾燥した。  
カラムクロマトグラフィー(シリカゲル; ロー  
ヘプタン+増加割合の酢酸エステル)による精  
製およびエタノールから再結晶後、表題化合物  
(融点 176~179℃) 3.6g が得られた。

例 11

2-(4-カルボメトキシフェニル)-1-メ  
チル-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-  
5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレ  
ニル)ピローール

例 10と同様にして、1-(4-カルボメ  
トキシフェニル)-4-(5, 6, 7, 8-テ  
トラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2  
-ナフタレニル)-1, 4-ブタンジオン(製  
造は例9参照) 8.0g (20ミリモル)および  
塩化メチルアンモニウム 6.7g (0.1モル)か

500ml を加え、1:1の塩酸で酸性にし、水  
500ml 上に注ぎ、クロロホルムで抽出した。  
既に沈殿した生成物を吸引濾過し、クロロホル  
ム相を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮し  
た。残留物および前に吸引濾過した粗生成物を  
一緒にし、熱メタノールで数回抽出した。残留  
する結晶を乾燥した後、1-(4-カルボメ  
トキシフェニル)-3-(5, 6, 7, 8-テ  
トラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2  
-ナフタレニル)-1, 3-プロパンジオン  
(融点 128℃) 22.1g が得られた。

3-(4-カルボメトキシフェニル)-5-  
(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8,  
8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピラゾ  
ール:

1-(4-カルボメトキシフェニル)-3-  
(5, 6, 7, 8-テトラヒドロキシー-5, 5,  
8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-  
1, 3-プロパンジオン 6.0g (15ミリモル)  
およびヒドラジン水和物 1.2g を、テトラヒド

ロフラン30mlとメタノール20mlからなる混合物中で4時間還流下に加熱した。放冷し、水に注ぎ、沈殿物を吸引濾過した。メタノールから再結晶した後、表題化合物(融点155~156℃)3.8gが得られた。

## 例13

3-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(2,3-ジヒドロ-1,1,2,3,3-ペンタメチル-5(1H)-インデン)ピラゾール

例12と同様にして、5-アセチル-2,3-ジヒドロ-1,1,2,3,3-ペンタメチル-(1H)-インデン23g(0.1モル)から1-(4-カルボメトキシフェニル)-3-(2,3-ジヒドロ-1,1,2,3,3-ペンタメチル-5(1H)-インデン)-1,3-プロパンジオン18.1gが得られ、その5g(13ミリモル)から表題化合物1.5gが得られた。

## 例14

を添加した。室温にし、ジメチルホルムアミド25ml中の6-ジメトキシアセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチルナフタリン25.4g(0.088モル)の溶液を添加した。1時間後攪拌し、水/エーテルで抽出した。エーテル相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。粗製2-ジメトキシメチル-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)オキシラン23.5gが残留し、これを付加的精製なしにさらに使用した。

このオキシラン13.0g(43ミリモル)および氷酢酸65mlを、5時間還流下に加熱した。次いで、4-ヒドラジノ安息香酸6.5g(43ミリモル)を加え、還流下完全に反応するまで(薄層クロマトグラフィーにより制御)攪拌した。水に注ぎ、エーテルで抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回洗浄し、炭酸水素ナトリウム/硫酸ナトリウム上で乾燥

3-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-2-ナフタレニル)ピラゾール

例12と同様にして、7-アセチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,6-トリメチルナフタリン10g(46ミリモル)から、1-(4-カルボメトキシフェニル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-3,8,8-トリメチル-2-ナフタレニル)-1,3-プロパンジオール(融点91~92℃)4.8gが得られ、その2.9g(7.6ミリモル)から表題化合物(融点92~93℃)2.8gが得られた。

## 例15

1-(4-カルボキシフェニル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピラゾール  
無水ジメチルホルムアミド100ml中のトリメチルスルホオキシニウムヨード23.0g(0.105モル)の溶液に、0~10℃でカリウムセブタノラート11.7g(0.15モル)

し、蒸発濃縮した。油状残留物はローヘプタンから再結晶し、もう一度イソプロパノールから再結晶した後、表題化合物(融点229~232℃)2.1gを生じた。

## 例16

1-(4-カルボキシフェニル)-3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-2-ピラゾリン

6-(3-クロルプロピオニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,1,4,4-テトラメチルナフタリン(製造は例9参照)2.8g(10ミリモル)および4-ヒドラジノ安息香酸1.5g(10ミリモル)を、ジメチルホルムアミド40ml中で完全に反応するまで(薄層クロマトグラフィーで制御)攪拌した。水に注ぎ、生じた結晶を吸引濾過し、水およびエタノールで洗浄した。乾燥した後、表題化合物(融点276~278℃)2.2gが残留した。

## 例17

1-(4-カルボキシフェニル)-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)- $\Delta^2$ -ビラゾリン-5-オン

3-オキソ-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)プロピオン酸エチルエステル:

亜鉛末1.5g(0.23モル)および酢酸銅(II)水和物1.5g(8.3ミリモル)を、氷酢酸50ml中で30分間氷冷下に撹拌した。その後、無水エーテル50mlと共に撹拌し、固形物を吸引濾過し、無水エーテルで2回、無水テトラヒドロフランで1回洗浄した。このようにして製造した亜鉛/銅の対の懸濁液に、無水テトラヒドロフラン500ml中の5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトアルデヒド21.6g(0.1モル)およびブrom酢酸エチルエステル21.0g(0.125モル)の溶液を滴加した、その際反応は室温に達した。なお75分遠流下に撹拌し、冷却

ナフタレニル)プロピオン酸エチルエステル1.5g(5ミリモル)および4-ヒドラジノ安息香酸0.75g(5ミリモル)を、メタノール40ml中で40℃で4時間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ、エーテルで抽出した。エーテル相を水で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。固体残留物から、メタノール/塩化メチレンから再結晶後、表題化合物(融点275~277℃)0.6gが得られた。

例18

5-(4-シアノフェニル)-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-メトキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)イソオキサゾール

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-メトキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトアルデヒド5g(20ミリモル)および塩化ヒドロキシルアンモニウム2.1g(30ミリモル)を、無水ピリジン32.5ml中で2時間遠流下に加熱した。その後、放冷し、水に注ぎ、鹽

した後5N-硫酸で酸性にし、遠流した。濾液をエーテルで抽出し、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物(27.8g)をアセトン100mlに溶かし、10℃で水36.8mlおよび濃硫酸12.9ml中の酸化クロム(VI)12.0g(0.12モル)の溶液を滴加した。10℃で30分後撹拌し、その後水/水上に注ぎ、エーテルで抽出した。有機相を水で2回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物から蒸留後3-オキソ-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)プロピオン酸エチルエステル(融点150~152℃/0.4ミリバール)9.0gが得られた。

1-(4-カルボキシフェニル)-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)- $\Delta^2$ -ビラゾリン-5-オン

3-オキソ-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-

塩酸で酸性にし、沈殿した沈殿物を吸引濾過した。乾燥した後、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-メトキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトアルドオキシム(融点162~183℃)5.1gが残留した。

塩化メチレン40ml中の5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-3-メトキシ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトアルドオキシム5.0g(19ミリモル)および4-エチニルベンゾニトリル2.4g(19ミリモル)の溶液に、10~15℃で次亜塩素酸ナトリウムの10%水溶液17.2gを滴加した。室温で1.5時間後撹拌した。その後、反応混合物を水に加え、相を分離し、水相をもう一度塩化メチレンで抽出した。合した有機抽出物を亜硫酸水素ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物を熱メタノール中で浸出し、放冷し、結晶を吸引濾過、乾燥した後、表題化合物(融点202~203℃)5.4gが得られた。

## 例 19 ~ 例 24

例 18 と同様にして、表 1 に記載したイソオキサゾールを製造した。

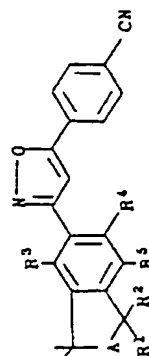
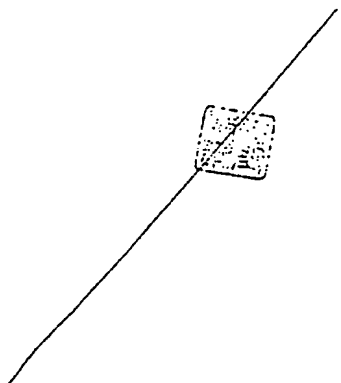


表 1

例	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	H-NMR ( $\delta$ ppm, イソオ キサゾール-H)
18	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	7.16
19	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	6.9
20	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	6.84
21	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	6.86
22	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	7.18
23	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>3</sub>	H	6.82
24	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	F	H	7.08

## 例 25

5-(4-ホルミルフエニル)-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)イソオキサゾール

無水エーテル 20 ml 中の 5-(4-シアノフエニル)-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)イソオキサゾール(例 19) 1.5 g (4.2 ミリモル) の溶液に、エーヘキサンの水素化ジイソブチルアルミニウムの 1 M-溶液 8.8 ml を室温で窒素下に滴加し、1 時間後撹拌した。その後、飽和石灰酸溶液 2 ml を加え、少量の硫酸マグネシウムを加え、15 分撹拌し、濾過し、濾液を蒸発濃縮した。残留物から、イソプロパノールから再結晶後、表題化合物(融点 179 ~ 180 °C) 0.6 g が得られた。

## 例 26

5-[4-(アミノメチル)フエニル]-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8,

8-テトラメチル-2-ナフタレニル)イソオキサゾール

無水エーテル 30 ml 中の水素化アルミニウムリチウム 0.28 g (7.4 ミリモル) の懸濁液に、5-(4-シアノフエニル)-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)イソオキサゾール 0.95 g (例 19) 0.95 g (2.7 ミリモル) を室温で少量逐次添加した。その後、3 時間撹拌下に加熱した。冷却した後水で慎重に加水分解し、相を分離し、水相をもう一度エーテルで抽出し、合した有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物として、表題化合物(融点 138 ~ 143 °C) 0.9 g が得られた。

## 例 27

2-(4-カルボメトキシフエニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)オキサゾール

6-アセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 15g (65ミリモル) および塩化ヒドロキシアンモニウム 6.5g (91ミリモル) を、ピリジン 100ml 中で 80℃ で 1 時間加熱した。冷却した後、水に注ぎ、2N-塩酸で酸性にした。沈殿した結晶を吸引濾過し、水で後洗浄し、乾燥した。こうして、6-[(1-(ヒドロキシミノ)-エチル)]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 16g が得られた。そのうち 5g (20ミリモル) およびテレフタル酸モノメチルエステルクロリド 5g (20ミリモル) を一锅にし、120℃ で 6 時間撹拌した。冷却した後、炭化物をメタノール約 60ml で溶解した。上澄メタノール相をデカントし、固形残留物をクロホルム/メタノールから 2 回再結晶した。こうして、融点 207~208℃ の表題化合物 2.5g が得られた。

例 28

確認した。

6-アジドアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン:

ジメチルスルホキシド 120ml 中の 6-クロルアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 30g (113ミリモル) の溶液に、ナトリウムアジド 8.9g (136ミリモル) を少量宛加えた。室温で 1 時間後撹拌し、その後氷/水上に注ぎ、酢酸エステルで抽出し、有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。粗製 6-アジドアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 32.4g が残留した。構造は H-NMR 分光法によつて確認した。

6-アジドアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン塩酸塩:

6-アジドアセチル-1, 2, 3, 4-テ

2-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)オキサゾール

6-クロルアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン:

乾燥塩化メチレン 270ml 中の無水塩化アルミニウム 72g (0.55モル) およびクロル酢酸クロリド 40.7g (0.36モル) の溶液に、0~5℃ で塩化メチレン 200ml 中の 1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 68g (0.36モル) の溶液を滴加した。その後、室温で夜とおし撹拌した。氷/水上に注ぎ、塩化メチレンで抽出し、有機相を水で数回洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。6-クロルアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 92.2g が油状物として残留した。構造は H-NMR 分光法によつて

ラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 16.2g (63.5ミリモル) を、メタノール 250ml および 2N-塩酸 59ml 中で、10%パラジウム/活性炭 2.9g を用い、室温および常圧で水素添加した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濾液を蒸発濃縮した。残留物をエーテルおよび数滴のメタノールと共に撹拌し、沈殿した結晶を吸引濾過した。乾燥した後、6-アミノアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン塩酸塩 5.8g が残留した。構造は H-NMR 分光法によつて確認した。

2-N-(4-カルボメトキシベンゾイル)アミノ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)エタノン:

ジメチルホルムアミド 40ml 中の 6-アミノアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン塩酸塩 5.6g (20ミリモル) およびテレフタル酸モノ



ノメチルエステルクロリド4.0g(20ミリモル)の溶液に、0~10℃で、トリニチルアミン5gを添加した。15分後攪拌し、次いで室温にした。反応混合物を水に注ぎ、ニートルで3回抽出した。合した有機抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。残留物は、ローヘプタン/トルオールから再結晶後、2-N-(4-カルボメトキシベンゾイル)アミノ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)エタノン(融点126~128℃)4.4gを生じた。

2-(4-カルボメトキシフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)オキサゾール:

2-N-(4-カルボメトキシベンゾイル)アミノ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)エタノン3g(7.4ミリモル)を、酸

時間後攪拌し、その後水に注ぎ、ニートルで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)オキシラン31.3gが残留した。構造はH-NMR分光法によつて確認した。

N-(4-カルボエトキシフェニル)-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-2-アミノエタノール:

(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-オキシラン26g(110ミリモル)、4-アミノ安息香酸エチルエステル15g(90ミリモル)、塩基性酸化アルミニウム135gおよびトルオール450mlを、2時間還流下に加熱した。その後、固形物を濾別し、濾液を蒸発濃縮した。残留物は、ローヘプタンと少量の酢酸エステルから再結晶後、N-(4-カルボエト

キシフェニル)-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)オキサゾール20ml中で室温で20分攪拌した。水上に注ぎ、15分後攪拌し、結晶を吸引濾過した。乾燥した後、表題化合物(融点153~155℃)2.8gが得られた。

#### 例29

3-(4-カルボニトキシフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)オキサゾリジン

(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)オキシラン:

乾燥ジメチルスルホキシド150ml中のカリウムヒポブタノラート17g(0.15モル)の溶液に、室温でヨウ化トリメチルスルホニウム33g(0.15モル)を添加した。0.5時間後攪拌し、次いでテトラヒドロフラン100ml中の5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトアルデヒド32.5g(0.15モル)の溶液を添加した。1

キシフェニル)-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-2-アミノエタノール11.0gを生じた。構造はH-NMR分光法によつて確認した。

3-(4-カルボニトキシフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)オキサゾリジン:

N-(4-カルボニトキシフェニル)-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-2-アミノエタノール15.8g(4ミリモル)を、1N-亜リン酸水素ナトリウム溶液20mlおよびジオキササン20ml中のホルマリン溶液2ml(20ミリモル)と共に、60℃で1時間攪拌した。次いで水に注ぎ、ニートルで抽出し、有機相を2N-苛性ソーダ溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。メタノールから再結晶後、表題化合物1.0gが

得られた、 $R_F = 0.51$  (薄層クロマトグラフィー：シリカゲル；ローヘプタン／酢酸エステル7：1)。

### 例30

2-(4-カルボメトキシフェニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)チアゾール：

チオ酢酸130g (1.7モル)、4-シアノ安息香酸メチルエステル50g (0.3モル)および氷酢酸12mlを、80℃で2時間撹拌した。放冷し、イソプロパノール／水(1：1)200mlを加え、しばらく撹拌し、形成した結晶を吸引濾過した。こうして、4-カルボメトキシベンズチオアミド(融点188-189℃)45.5gが得られた。

4-カルボメトキシベンズチオアミド3.2g (16.5モル)および6-クロルアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン(製造は例28参照)

ル；ローヘプタン／酢酸エステル9：1)による精製後、表題化合物(融点186-188℃)0.3gが得られた。

### 例32

5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-3-(4-トルイル)-1, 2, 4-オキサジアゾール

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトニ酸クロリド8.0g (30ミリモル)および4-メチルベンズアミドオキシム4.5g (30ミリモル)をジオキサセン250ml中で1時間還流下に加熱した。次いで、三フッ化ホウ素ジエーテレート1mlを添加し、4時間もう一度還流下に加熱した。放冷し、氷／水上に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で数回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。油状残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；ローヘプタン+0.5%酢酸エステル)により精製し、

4.2g (16ミリモル)を、イソプロパノール40ml中で、ピリジン2滴の添加下に1時間還流下に加熱した。冷却した後、水を加え、形成した結晶を吸引濾過した。イソプロパノール／底液の水から再結晶後、表題化合物(融点138-140℃)3.0gが得られた。

### 例31

4-(4-カルボエトキシフェニル)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)イミダゾール

6-クロルアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン(製造は例28参照)2.6g (10ミリモル)、4-カルボエトキシベンズアミジニウムクロリド2.1g (10ミリモル)および炭酸カリウム5gを、ジメチルホルムアミド100ml中で1時間還流下に加熱した。冷却した後氷に注ぎ、10分撹拌し、形成した沈殿物を吸引濾過した。カラムクロマトグラフィー(シリカゲル

最初の画分から得られた生成物は、メタノールから再結晶後、表題化合物(融点106-109℃)3.2gを生じた。

### 例33

5-(4-カルボメトキシフェニル)-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール

ジメチルホルムアミド250ml中の5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトアルデヒド21.6g (0.1モル)の沸騰溶液に、塩化ヒドロキシルアンモニウム7.6g (0.11モル)を少量宛、反応混合物が沸騰状態にとどまるように加えた。還流温度で30分後撹拌し、冷却した後3倍量の水で希釈し、エーテルで抽出した。有機相を水で数回洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。油状の6-シアノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン17.2gが残留した。この油状物

15g(70ミリモル)、炭酸カリウム4.8g(35ミリモル)および塩化ビドロキシルアンモニウム4.9g(70ミリモル)を、エタノール175mlおよび水35ml中で10時間還流下に加熱した。冷却した後、固形物を濾別し、濾液を蒸発濃縮した。残留物を塩化メチレン/水で抽出し、有機相を分離し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタリン-2-カルボン酸アミドオキシム17.2gが固形物として残留し、これを付加的精製なしにさらに反応させた。

例32に記載した方法により、テレフタル酸モノメチルエステルクロリド6.5g(30ミリモル)および5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタリン-2-カルボン酸アミドオキシム7.4g(30ミリモル)から同様にして表題化合物(融点166~168°C(ペンタンから))4.1gが得られた。

し、蒸発濃縮した。残留物として残留する5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタリン-2-カルボン酸ヒドラジド19.7g(0.08モル)を、乾燥テトラヒドロフラン100mlに溶かした。これに、0°Cでテトラヒドロフラン100ml中の4-シアノベンジルクロリド13.5g(0.08モル)の溶液を滴加した。反応混合物を攪拌下に45分間室温に保つ。水に注ぎ、沈殿した固形物を濾取し、エタノールで後洗浄し、乾燥した後、N-(4-シアノベンジル)-N'-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフトイル)ヒドラジン(融点274~277°C)16.4gが得られた。

2-(4-カルバモイルフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール:

N-(4-シアノベンジル)-N'-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-

例34

2-(4-カルバモイルフェニル)-5-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール

5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチルナフタリン-2-カルボン酸23.2g(0.1モル)および塩化チオニル18g(0.15モル)を、トルオール75ml中で、塩化水素ガスがもはや生成しなくなるまで加熱した。その後、蒸発濃縮し、数回トルオールを添加し、再び蒸発濃縮して塩化チオニル残分を除去した。残留物をイソプロパノール75mlに溶かし、-10~-15°Cで、イソプロパノール200ml中のヒドラジン7.4g(0.23モル)の溶液に滴加した。-10°Cで15分後攪拌し、水150mlおよびエーテル50mlを加え、もう一度激しく攪拌した。夜どおし放置した後、固形物を濾別し、濾液を水/エーテルで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥

テトラメチル-2-ナフタレニル)-ヒドラジン5.8g(15.5ミリモル)およびポリリン酸75gを一括にし、100°Cで6時間攪拌した。その後、水/水上に注ぎ、沈殿した結晶を吸引濾過した。まだ湿っている結晶をイソプロパノールから再結晶し、こうして表題化合物(融点274°C)3.3gが得られた。

例35

5-(4-カルボメトキシフェニル)-3-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピリダジン

3-(4-カルボメトキシフェニル)-4-ジメトキシ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-ブタノン(製造は例1参照)8g(18ミリモル)およびヒドラジン水和物3.3gを、酢酸150ml中で1時間還流下に加熱した。冷却した後、水に加え、2N-苛性ソーダ溶液でpH5~6に中和し、形成した沈殿物

を吸引濾過し、それを乾燥した。イソプロパノール／ローヘプタンから再結晶後、表題化合物 1.5 g が得られた、 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  = 8.0 2 および 9.3 9 ppm (それぞれ d, 2 H, ピリダジン-H)。

## 例 3 6

3-(4-カルボメトキシフェニル)-6-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピリダジン

エタノール 50 ml 中の 1-(4-カルボメトキシフェニル)-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1, 4-ブタンジオン(製造は例 9 参照) 4.0 g (10 ミリモル) の溶液に、ヒドラジン(100%) 0.3 g (10 ミリモル) を室温で滴加した。引き置き、20 分遠流下に加熱した。反応混合物を冷却した後水に撹拌混入し、黄色結晶を吸引濾過し、真空乾燥中で乾燥した。酸化されなかつたジヒドロピリ

タノール 50 ml 中で 4 時間遠流下に加熱した。冷却した後水 500 ml に注ぎ、エーテル 100 ml を加え、5 分撹拌した。相の間に固形物が沈殿した。振出漏斗中で、水相を分離し、残分をもう一度水で洗浄し、次に石油エーテル 200 ml と十分に振り混ぜた。沈殿物を吸引濾過し、石油エーテルで後洗浄した。こうして、表題化合物(融点 267~277°C) 6.5 g が得られた。

## 例 3 8

1-(4-カルボキシフェニル)-2-メルカプト-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)イミダゾール

2-N-(4-カルボキシフェニル)アミノ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)エタノン:

ジメチルホルムアミド 70 ml 中の 4-アミノ安息香酸エチルエステル 2.5 g (0.0186 モル) の溶液に、冷却下にまずトリエチルアミン 40 g

ピリジンの芳香族化のために、粗生成物をエタノール中で過ヨウ素酸と共に、薄層クロマトグラフによる制御により、主として単一の生成物が存在するまで撹拌した。次いで水で希釈し、2 N-苛性ソーダ溶液で塩基性にし、塩化メチレンで抽出した。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発濃縮した。表題化合物 3.1 g が油状物として残留した。 $^1\text{H-NMR}(\text{CF}_3\text{COOH})$ :  $\delta$  = 8.8 2 および 8.8 8 ppm (それぞれ d, 2 H, ピリダジン-H)。

## 例 3 7

4-(4-カルボブトキシフェニル)-2-ヒドロキシ-6-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)ピリミジン

6-エチニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン 2.1 g (0.1 モル)、4-ホルミル安息香酸メチルエステル 1.6 g (0.1 モル)、尿素 9 g (0.15 モル) および濃硫酸 1.5 ml を、 $\alpha$ -ブ

(0.4 モル) を加え、次に同様に冷却下に 6-クロルアセチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 1, 4, 4-テトラメチルナフタリン(製造は例 2 8 参照) 4.1 g (0.4 モル) の溶液を高加した。引き置き、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を水に加え、氷浴中で 3 分間撹拌し、生じた沈殿物を吸引濾過し、水で洗浄し、乾燥した。エタノールから再結晶後、2-N-(4-カルボキシフェニル)アミノ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)エタノン(融点 168~169°C) 2.26 g が得られた。1-(4-カルボキシフェニル)-2-メルカプト-4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)イミダゾール:

2-N-(4-カルボキシフェニル)アミノ-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)エタノン 3.6 g (10 ミリモル) を 1 N-塩酸

40 mlに懸濁させた。チオンアン酸カリウム2 gを加え、還流温度に加熱した。その後直ちに、第2相が生成し；60℃に放冷し、イソプロパノール30 mlを加え、9時間還流下に加熱した。冷却した後、固形物を濾取し、水で洗浄した。メタノール／アセトンから再結晶後、表題化合物（融点170～172℃）1.3 gが得られた。














## 例39～例61

次の表2の例39～例61は、次の一般的指示に従って得られた：

エステルまたはニトリル6ミリモルを、10N-苛性ソーダ溶液16 mlとエタノール22 mlの混合物中で2時間還流下に加熱した。冷却した後、水に加え、濃硫酸で酸性にし、生成した沈殿物を吸引濾過し、それを乾燥した。次いで、場合によりなお適当な溶媒から再結晶した。

表 2

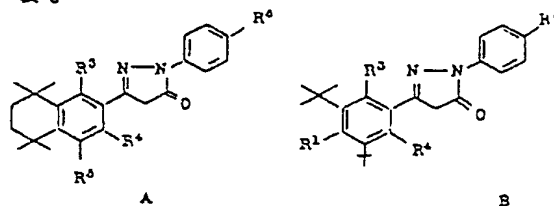
例	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	H <sup>4</sup>	H <sup>5</sup>	L	R <sup>6</sup>	融点(℃)
39	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H		-COOCH <sub>3</sub>	215-217
40	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H		-COOCH <sub>3</sub>	235-237
41	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	Cl	H	H	H		-COOCH <sub>3</sub>	266-267
42	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H		-COOCH <sub>3</sub>	261-262
43	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H		-COOCH <sub>3</sub>	281-285
44	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H		-COOCH <sub>3</sub>	269-271
45	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H		-COOCH <sub>3</sub>	217-219
46	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H		-COOCH <sub>3</sub>	289-290
47	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	H	H	H	CH <sub>3</sub>	H		-COOCH <sub>3</sub>	300
48		CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H		-COOCH <sub>3</sub>	300

167-168	-CN		H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	49
228-229	-CN		H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	50
237-238	-CN		H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	51
250	-CN		H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	52
208-210	-CN		H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	53
250-252	-CN		H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	54
258-265	-CN		H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	55
258-265	-COOCH <sub>3</sub>		H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	56
263-265	-COOCH <sub>3</sub>		H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	57
300	-COOCH <sub>3</sub>		H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	58
320-324	-COOCH <sub>3</sub>		H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	59
320	-COOCH <sub>3</sub>		H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	60
320	-COOCH <sub>3</sub>		H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	61

例 62 ~ 例 66

例 17 と同様にして、表 3 に記載したピラゾリノンを製造した。溶解度が低い場合には、遠隔下に加熱するかまたは反応を 0.05 モル当量のトリフルオロ酢酸で接触した。エーテルで抽出する代りに、反応混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル；n-ヘキサン／酢酸エテル 95：5）により予備精製した。引き抜き、エーテル／n-ヘキサンまたは酢酸エテル／n-ヘキサンから再結晶した。

表 3



例	式	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	融点 (°C)
62	A	H	H	H	-	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	246-248
63	B	-	-	-	OH	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	246-248
64	B	-	-	-	OH	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	202-203
65	A	H	H	H	-	-SO <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	161-165
66	A	H	H	H	-	-SO <sub>2</sub> -1-C <sub>6</sub> H <sub>7</sub>	187-189

例 67

1-(4-メチルスルホニルフェニル)-4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-5,5,8,8-テトラメチル-2-ナフタレン)ピラゾール（融点 239 ~ 241 °C）を、例 15 のようにして合成した。

## 例 6 8

1 - ( 4 - メタンスルホニルフエニル ) - 3  
 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 ,  
 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル ) -  
 2 - ピラゾリン ( 融点 234 ~ 236 °C ) を、  
 例 16 のようにして合成した。

## 例 6 9

5 - ( 4 - カルボキシフエニル ) - 3 - ( 5 ,  
 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 7 - ヒドロキシ -  
 5 , 5 , 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレ  
 ニル ) イソオキサゾール ( 融点 289 ~ 291  
 °C ) を、例 18 のようにして合成した。

## 例 7 0

2 - ( 4 - エタンスルホニルフエニル ) - 5  
 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 ,  
 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル ) ビ  
 ロール ( 融点 254 ~ 257 °C ) を、例 10 の  
 ようにして合成した。

## 例 7 1

2 - ( 4 - エタンスルホニルフエニル ) - 5

- ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 ,  
 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル ) フ  
 ラン ( 融点 202 ~ 204 °C ) を、例 1 のよう  
 にして合成した。

## 例 7 2

2 - ( 4 - エタンスルホニルフエニル ) - 5  
 - ( 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 5 , 5 ,  
 8 , 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル ) テ  
 オフエン ( 融点 183 ~ 185 °C ) を、例 9 の  
 ようにして合成した。

次表には、実施例による化合物の集学的デー  
 タが、上述したレーノーマウスモデルにおける  
 卵形のう減少率によつて示されている。



レーノーマウスモデル

例	用量 (%)	卵形のう減少率 (%)
2	0.001	6.3.8
3	0.001	5.4.7
7	0.001	7.2.0
8	0.001	7.0.1
12	0.01	75.8
15	0.001	74.9
16	0.001	71.6
17	0.01	70.6
26	0.01	70.2
28	0.001	61.7
32	0.01	72.7
33	0.0001	58.2
34	0.001	34.7
39	0.001	71.2
40	0.0001	72.0
41	0.01	73.4
42	0.001	74.2
43	0.01	73.8
46	0.01	46.8
53	0.01	40.7
57	0.01	63.8
58	0.0001	60.8
59	0.01	71.6
61	0.01	18.4
68	0.1	63.3
70	0.1	70.3
71	0.1	76.2

第1頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>3</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/40 31/41 31/42 31/425 31/50 31/505	A B E	
C 07 D 231/12 231/20 233/64 237/08 239/36 261/08 263/04 263/32 271/06 271/10 277/30 307/54 333/24 521/00	1 0 1	6529-4C 6529-4C 7624-4C 6529-4C 6529-4C 7624-4C 7624-4C 7624-4C 7624-4C 7624-4C 7431-4C 7822-4C 7822-4C
⑦発 明 者 ウィリアム・ヴィ・ミ ユレイ		アメリカ合衆国ニュー・ジャージー・ベレ・メッド・タウ ンシツブ・ライン・ロード(番地なし)
⑦発 明 者 マイケル・ビー・ワチ ユター		アメリカ合衆国ニュー・ジャージー・ブロームスバリー・ ノース・ストリート 52
⑦発 明 者 スタンレイ・ベル		アメリカ合衆国ペンシルヴァニア・ナーベース・ブレバー ン・レイン 732